

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(komm. Leiter: Prof. Dr. med. A. Distler)

KLINISCHE STUDIE ZUR MEDIKAMENTÖSEN GALLENSTEINAUFLÖSUNG MIT URSODESOXYCHOLSÄURE

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von HANSJÖRG KONRAD WURM
aus München

Mainz 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(komm. Leiter: Prof. Dr. med. A. Distler)

KLINISCHE STUDIE ZUR MEDIKAMENTÖSEN GALLENSTEINAUFLÖSUNG MIT URSODESOXYCHOLSÄURE

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von HANSJÖRG KONRAD WURM
aus München

Mainz 1981

Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. H.J. Weis

2. Gutachter: Professor Dr. med. K.H. Holtermüller

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1981



Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S. 1
1.1.	Das Gallensteinleiden	S. 1
1.1.1.	Häufigkeit des Gallensteinleidens	S. 1
1.1.2.	Zusammensetzung der Gallensteine	S. 2
1.1.3.	Pathophysiologie der Cholesterolgallensteine	S. 2
1.2.	Therapie des Gallensteinleidens	S. 4
1.2.1.	Chirurgische Therapie	S. 4
1.2.2.	Medikamentöse Therapie mit Chenodesoxycholsäure	S. 5
1.3.	Ziele dieser Studie mit Ursodesoxycholsäure	S. 8
2.	Patienten und Methodik	S. 10
2.1.	Auswahl der Patienten und klinische Untersuchungen	S. 10
2.2.	Röntgenkontrollen	S. 11
2.3.	Laborkontrollen	S. 12
2.4.	Bestimmung des lithogenen Index	S. 12
3.	Ergebnisse	S. 14
3.1.	Patientenausfälle	S. 14
3.2.	Lebensalter und Körpergewicht	S. 16
3.3.	Subjektive Symptome	S. 19
3.4.	Körperliche Untersuchungsbefunde	S. 22
3.5.	Laborwerte	S. 23
3.6.	Der lithogene Index	S. 26
3.7.	Auflösungserfolge	S. 30
4.	Diskussion	S. 37
4.1.	Einführung	S. 37
4.2.	Verträglichkeit der UDC-Therapie	S. 38
4.3.	Nebenwirkungen der UDC-Therapie	S. 40
4.3.1.	Durchfall	S. 41
4.3.2.	Anstieg der Serumtransaminasen	S. 41
4.4.	Verhalten des lithogenen Index	S. 45
4.5.	Röntgenkontrolle des Auflösungserfolgs	S. 49
4.6.	Dosierung von UDC	S. 51
5.	Zusammenfassung	S. 54
	Literaturverzeichnis	S. 56
	Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1. Das Gallensteinleiden

1.1.1. Häufigkeit des Gallensteinleidens

Gallensteine sind die häufigste organische Ursache für Oberbauchbeschwerden. Hafter (20) fand bei 2200 ambulanten Patienten mit Oberbauchbeschwerden 18,1 % Gallensteinträger gegenüber 14,3 % mit Ulcus duodeni, 5,3 % mit Ulcus ventriculi und 16,5 % mit Hiatushernie. Nach einer Schweizer Autopsiestatistik ergab sich, daß jede 5. Frau und jeder 10. Mann Gallensteinträger waren oder wegen Gallensteinen operiert werden mußten (13).

Werden bei einem Patienten Gallensteine festgestellt, so ist - auch bei aktueller Beschwerdefreiheit - grundsätzlich aktives therapeutisches Vorgehen geboten. Auch bei zunächst symptomfreien Gallensteinträgern treten im Verlauf der nächsten zehn Jahre in mindestens 35 % der Fälle Komplikationen des Gallensteinleidens auf wie z.B. Cholezystitis, Verschlusikterus, Pankreatitis, Gallensteinleus, maligne Entartung, die notfallmäßiges chirurgisches Eingreifen erforderlich machen können (59).

Diese Noteingriffe haben eine hohe Letalität von 5 bis über 20 % (10). Therapeutisches Ziel muß also das möglichst frühzeitige Eingreifen beim möglichst symptomarmen Patienten sein.

1.1.2. Zusammensetzung der Gallensteine

Etwa 85 % der Gallensteine beim Menschen bestehen überwiegend aus Cholesterol. In 6 % liegen Pigmentsteine vor, die vorwiegend aus Bilirubin und Calcium bestehen. Bei den Cholesterolsteinen handelt es sich nur bei 10 % um reine Cholesterolsteine, die übrigen enthalten außer Cholesterol (ca. 70 %) noch andere Substanzen wie Bilirubin, Calcium, Gallensalze und organische Bestandteile. Bei diesen "gemischten" Cholesterolsteinen ist das Ausmaß der Calciumeinlagerung vom Alter der Steine abhängig (46) (49) (62).

1.1.3. Pathophysiologie der Cholesterolgallensteine

Im Mittelpunkt des multifaktoriellen Geschehens, das zur Entstehung von Cholesterolgallensteinen führt, steht eine gestörte Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen bei (8) und (17)).

Cholesterol ist nicht wasserlöslich, die Gallenflüssigkeit jedoch eine wässrige Lösung. Als Lösungsvermittler für Cholesterol wirken die Gallensäuren; ihr Molekül besitzt einen hydrophoben und einen hydrophilen Anteil. Das ermöglicht die Bildung von "Mizellen", Gallensäure-Aggregaten, in denen Cholesterol eingelagert und so in Lösung gehalten werden kann.

Werden zusätzlich Phospholipide (Lecithin) in diese Mizellen eingebaut, so nimmt ihre Lösungskapazität für Cholesterol noch zu. Gallensäuren und Lecithin können Cholesterol freilich nur bis zu einer bestimmten Grenze in Lösung halten. Wird diese Grenze überschritten, kommt es doch zum Ausfallen von Cholesterol, zur Kristallisation von Cholesterolmolekülen.

1968 entwickelten Admirand und Small (1) ein Modell, mit dem es ihnen zum ersten Mal gelang, die in der Gallenflüssigkeit gefundenen Konzentrationen von Cholesterol, Gallensäuren und Phospholipiden so einander zuzuordnen, daß eine klare Unterscheidung der Analysenergebnisse von Gallensteinträgern und von gesunden Normalpersonen möglich war. Dieses Konzept wurde in der Folgezeit differenziert (21), aber nicht wesentlich verändert. 1973 gaben Thomas und Hofmann (54) auf dieser Grundlage eine Gleichung an, die eine rein rechnerische Bestimmung des "Lithogenen Index" ermöglichte. Als lithogenen Index (LI) bezeichnet man das Verhältnis der aktuell vorhandenen Cholesterolkonzentration zu der Cholesterolkonzentration, die bei gegebenen Konzentrationen von Gallensäuren und Phospholipiden maximal in Lösung gehalten werden kann. Die Übersättigung der Galle mit Cholesterol, die in einem lithogenen Index über 1 zum Ausdruck kommt, stellt die biochemische Voraussetzung für die Bildung von

Cholesterolgallensteinen dar. "Lithogene", d.i. an Cholesterol übersättigte Galle wird bereits in der Leber sezerniert, sie entsteht also nicht erst in den ableitenden Gallenwegen oder in der Gallenblase (8) (24). Bei Gallensteinträgern findet sich eine verminderte Aktivität des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Gallensäurensynthese, der 7-alpha-Hydroxylase, auf der anderen Seite eine erhöhte Aktivität des Schlüsselenzyms der Cholesterolsynthese, der HMG-CoA-Reductase (37) (39). Bei lithogener Galle bestimmen dann zusätzliche Faktoren wie z.B. pH-Wert, Elektrolyte, "Kristallisationskerne" wie Mucoproteine, abgeschilferte Epithelien, Bakterien das Ausmaß und Tempo der Steinbildung.

1.2. Therapie des Gallensteinleidens

1.2.1. Chirurgische Therapie

In der Bundesrepublik Deutschland werden pro Jahr 60000 - 70000 Patienten cholezystektomiert (10). Von dieser Therapiemöglichkeit ausgeschlossen bleiben nur Patienten, denen auf Grund anderer schwerer Erkrankungen ein operativer Eingriff nicht zugemutet werden kann. Daneben ist freilich mit einer großen

Zahl von Patienten zu rechnen, die zwar operabel sind, trotzdem jedoch vor einer Operation zurückschrecken, insbesondere bei relativer Beschwerdearmut. In neueren Zusammenstellungen wird für die Cholezystektomie selbst eine Gesamtletalität von 1,2 % angegeben, bei Patienten unter 60 Jahren 0,4 % (44). In allen Übersichten wird der enge Zusammenhang des Operationsrisikos mit Lebensalter und Zweiterkrankung des Patienten deutlich.

1.2.2. Medikamentöse Therapie mit Cheno-desoxycholsäure (CDC)

Wenn die Sekretion lithogener Galle durch die Leber Voraussetzung für die Bildung von Cholesterolgallensteinen ist, dann liegt der Gedanke nahe, durch medikamentöse Therapie zu versuchen, die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit so zu verändern, daß sie nicht mehr lithogen ist, ja daß bereits ausgefälltes Cholesterol - im Gallenstein nämlich - wieder in Lösung gebracht werden kann.

Unter mehreren Substanzen, deren steinauflösende Potenz untersucht wurde (11), zeigte sich die Chenodesoxycholsäure (CDC) als das erfolgversprechendste Medikament. Seit der Pilotstudie von Danziger et al. (9) aus dem Jahre 1972 wurde die Substanz weltweit an

vielen Tausend Patienten geprüft (neuere Zusammenstellungen der Ergebnisse (11) (36) (43) (57)).

Klinische Untersuchungen wurden begleitet durch ausgedehnte Forschungen über die Physiologie und Pathophysiologie der Gallensäuren. Eine 1978 von Hofmann veröffentlichte Bibliographie zu diesem Thema weist über 2000 Literaturstellen nach (23).

Bei oraler Gabe von 13-15 mg CDC/kg KG/Tag wird der lithogene Index bei über 95 % der Patienten unter 1 gesenkt und damit die Voraussetzung zur Auflösung von Cholesterollithen geschaffen (57). Die Wirkung der CDC scheint weniger durch eine Ausweitung des Gallensäurenpools erreicht zu werden, sondern durch eine direkte Einwirkung auf die Synthese und Sekretion von Cholesterol, wahrscheinlich durch eine Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterolsynthese, der HMG-CoA-Reductase (43).

Der therapeutisch entscheidende Parameter ist freilich nicht die Senkung des lithogenen Index, sondern der Auflösungserfolg. Es zeigte sich, daß nur durch eine Präzisierung der Indikationsstellung zur CDC-Therapie eine höhere Erfolgsrate zu erreichen war (3) (58) (62). Bei richtiger Indikationsstellung und Dosierung liegt die Erfolgsrate der CDC-Therapie bei 60 %. (57).

Die häufigste Nebenwirkung der CDC-Behandlung ist Durchfall (bei ca. 30 % der Patienten). Verantwortlich dafür ist der nicht im Dünndarm resorbierte Anteil der aufgenommenen CDC, der im Colon - wie andere Dihydroxygallensäuren - einen Nettoeinstrom einer elektrolytreichen Flüssigkeit ins Darmlumen verursacht (7) (43). Diese Diarrhoen sind deutlich dosisabhängig, dauern nur wenige Tage (auch bei Fortführung der Therapie), und sind nie von schweren krampfartigen Beschwerden oder einer Elektrolytentgleisung begleitet.

Etwa halb so häufig wie Durchfall werden unter CDC-Behandlung Erhöhungen der Serumtransaminasen beobachtet. Auch dieser Effekt ist dosisabhängig (51). Im Darm entsteht aus der CDC durch bakterielle Dehydroxilierung die Lithocholsäure, die beim Rhesusaffen (12) und beim Kaninchen (16) schwere Leberschäden verursacht. Die menschliche Leber besitzt freilich ein Enzym, das die anfallende Lithocholsäure sulfatieren und damit unschädlich machen kann (51).

Auch konnten morphologische Leberschäden beim Menschen unter CDC-Therapie nicht nachgewiesen werden (18). Die Serumtransaminasen kehren auch nach Absetzen des Medikaments regelmäßig zur Norm zurück. Immerhin spricht eine - wenn auch nur geringe und passagere - Hypertransaminasämie für eine gewisse Affektion der Leberzelle, die therapeutisch zu beachten ist.

1.3. Ziele dieser Studie mit Ursodesoxycholsäure

Im Jahre 1974 wurde von Salen et al. (38) beschrieben, daß unter der Behandlung mit CDC auch die Konzentration der Ursodesoxycholsäure (UDC), dem 7-beta-Epimer der CDC, in der Gallenflüssigkeit erheblich zunimmt. Es wurde diskutiert, ob nicht auch diese Gallensäure zum litholytischen Effekt der Behandlung mit CDC beiträgt (19). In Japan, wo die UDC seit über 30 Jahren als Cholereticum im Handel ist, führten Makino et al. (29) 1975 eine erste klinische Studie zur Cholesterolgallensteinauflösung mit UDC durch. Weitere Mitteilungen über klinische Untersuchungen mit dieser Substanz folgten rasch (31) (33) (35).

Die eigenen Studien, über die nachstehend berichtet wird, sollen folgende Fragen klären:

- a) Führt die orale Therapie mit UDC zu einer ausreichenden Senkung des lithogenen Index der Galle?
- b) In welcher Dosierung muß UDC verabreicht werden, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen?
- c) Läßt sich eine Dosierungsempfehlung angeben, die es erlaubt, mit ausreichender Sicherheit einen therapeutischen Effekt vorauszusagen, ohne bei jedem einzelnen Patienten den lithogenen Index zur Therapiekontrolle zu bestimmen?

- d) Ist die Substanz toxisch ? Mit welchen Nebenwirkungen muß gerechnet werden ? Erscheint eine Langzeittherapie möglich ?

Darüberhinaus sollen die hier berichteten Ergebnisse auch unter dem Gesichtspunkt der Indikationsstellung zur medikamentösen Gallensteinauflösung insbesondere gegenüber der chirurgischen Therapie geprüft werden (27) (42) (56).

2. Patienten und Methodik

2.1. Auswahl der Patienten, klinische Untersuchungen

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen eine Cholezystolithiasis röntgenologisch diagnostiziert worden war. Sämtliche Untersuchungen (Erst- und Kontrolluntersuchungen) wurden ambulant durchgeführt. Bei der Erstuntersuchung brachten die Patienten in der Regel bereits auswärts angefertigte Röntgenaufnahmen der Gallenblase mit, die nicht älter als 12 Monate waren. Wichtig war der Nachweis, daß die Gallenkonkremente im Röntgenbild nicht primär schattengebend waren und daß die Gallenblase nach Reizmahlzeit eine ausreichende Kontraktion zeigte.

Die Patienten erklärten nach Information schriftlich ihr Einverständnis mit der Teilnahme an dieser Studie. Patientinnen im gebärfähigen Alter wurden kontrazeptive Maßnahmen während der Studie empfohlen. Insgesamt wurden 37 Patienten in die UDC-Studie aufgenommen. Diese Patienten wurden wahllos 3 Gruppen zugeteilt, die jeweils unterschiedliche UDC-Dosierungen erhielten.

Gruppe	UDC-Dosis mg/kg KG	Patienten
I	5	10
II	10	13
III	15	14
		37

Bei der Erstuntersuchung wurde die Vorgeschichte erhoben sowie eine eingehende körperliche Untersuchung durchgeführt. Die Patienten wurden aufgefordert, in der Folgezeit jede Änderung in ihrem Befinden - z.B. Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Koliken, Änderungen der Stuhlform und Frequenz - in einem Tagebuch zu registrieren. Alle 3 Monate wurde die Zwischenanamnese erhoben und der körperliche Befund sowie die Laborwerte (siehe unten) kontrolliert.

2.2. Röntgenkontrollen

Nach 6 und nach 12 Monaten Behandlung mit UDC wurde ein intravenöses Cholezystogramm angefertigt, mit Aufnahme im Liegen und im Stehen, sowie nach Reizmahlzeit. Auf röntgentechnisch vergleichbaren Aufnahmen wurden Größenänderungen der Konkrementen und Gallenblasen planimetrisch bestimmt. Eine partielle Steinauflösung wurde angenommen, wenn die gemessene Steinfläche um mindestens 30 % reduziert war.

2.3. Laborkontrollen

Folgende Laborparameter wurden bestimmt:

BKS, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Retikulozyten, Blutzucker, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Elektrolyte, Cholesterol, Triglyceride, SGOT, SGPT, gamma-GT, alk. Phosphatase, Bilirubin, Serumproteinelektrophorese, Urinstatus.

Die laborchemischen Bestimmungen der peripheren Blutwerte erfolgten im Klinischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Mainz nach den Standardmethoden. Die Laborwerte wurden vor Beginn der Therapie und dann im Abstand von 3 Monaten kontrolliert.

2.4. Bestimmung des lithogenen Index

Bei der Erstuntersuchung und nach 3 Monaten Behandlung mit UDC wurde durch eine Duodenalsonde Galle gewonnen. Nach Rachenanästhesie (Spray mit 1 % Xylocain) wurde beim mindestens über 12 Stunden nüchternen Patienten eine röntgendichte Sonde unter Bildschirmkontrolle ins Duodenum geschoben. Anschließend wurden 75 U Cholezystokinin langsam intravenös injiziert und so über die Sonde Blasengalle gewonnen. Eine Probe von jeweils 15-20 ml wurde bei einer Temperatur von -20°C aufbewahrt.

Aus den Galleproben wurden jeweils mit Doppelbestimmungen die Werte für Cholesterol, Phospholipide und Gesamtgallensäuren gemessen.

Die Bestimmung des Cholesterols in den Gallenproben erfolgte nach der Methode von Sperry und Webb (47), in der Modifikation, wie sie bei Weis et al. (57) beschrieben ist.

Die Phospholipide wurden mit der Molybdivanodiphosphorsäuremethode bestimmt (Test-Set von Boehringer Mannheim).

Zur Bestimmung der Gesamtgallensäuren wurden die Proben durch Mikrofilter mit einer Porengröße von $0,2 \mu\text{m}$ (Millipore) filtriert. Die Messung der Gesamtgallensäuren erfolgte dann enzymatisch nach der Methode von Schwarz et al. (45).

Der lithogene Index wurde nach der von Thomas und Hofmann (54) angegebenen Gleichung berechnet, die sich auf die graphische Darstellung der maximalen Löslichkeit von Cholesterol bei Hegardt und Dam (21) bezieht. Zusätzlich erfolgte noch die Berechnung des lithogenen Index mit der von Carey und Small (5) angegebenen Korrektur.

Die statistische Bewertung wurde mit dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney vorgenommen.

Ursodesoxycholsäure wurde freundlicherweise von der Fa. Fresenius in Tabletten zu 100 mg sowie in Kapseln zu 250 mg zur Verfügung gestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenausfälle

Insgesamt wurden 37 Patienten in die UDC-Studie aufgenommen. Von diesen 37 Patienten konnte nur bei 27 Patienten die Behandlung mit UDC über volle 12 Monate durchgeführt werden. 10 Patienten sind also vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.

Gründe für das Ausscheiden:

a) Komplikationen von Seiten des Gallensteinleidens (5 Patienten):

- 1) akute Cholezystitis (1 Pat.;
Dosis 10 mg/kg KG)
- 2) Steineinklemmung im Zystikus mit
Hydrops der Gallenblase (1 Pat.;
Dosis 15 mg/kg KG)
- 3) gehäuftes Auftreten von Gallekoliken unter Therapie (2 Pat.; Dosis
5 mg/kg KG bzw. 15 mg/kg KG)
- 4) vermehrt Oberbauchbeschwerden unmittelbar nach Therapiebeginn
(Dosis 5 mg/kg KG)

1.-3. sind typische Komplikationen des Gallensteinleidens. 4.: der Patient gab an, unmittelbar nach Einnahme der ersten UDC-Dosis vermehrt Oberbauchbeschwerden bemerkt zu haben. Diese Nachricht erfolgte schriftlich, eine Nachuntersuchung konnte nicht stattfinden.

- b) Komplikationen von Seiten anderer Erkrankungen (1 Patientin; Dosis 5 mg/kg KG)

Die Patientin litt seit vielen Jahren an einem chronischen Kontaktekzem. Nach 11 Monaten UDC-Behandlung kam es zu einer Exacerbation. Nach dermatologischem Urteil könnte das Gallensteinleiden das Ekzem mit unterhalten - daher wurde der Rat zu rascher operativer Sanierung gegeben.

- c) Mangelnde Mitarbeit des Patienten (3 Patienten)

- 1) (Dosis 5 mg/kg KG) Der Patient beendete die UDC-Therapie, nachdem nach 6 Monaten zwar eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik, aber keine wesentlicher Verkleinerung der Gallenkonkremente erreicht werden konnte.
- 2) (Dosis 10 mg/kg KG) Der Patient nahm das Medikament äußerst unregelmäßig ein, zusätzlich erhebliche Gewichtszunahme.
- 3) (Dosis 15 mg/kg KG) Die Patientin erschien zu den Kontrolluntersuchungen nicht mehr.

- d) Eine Patientin schied nach 6 Monaten aus, weil die Kontrastmittelaussparungen in der Gallenblase nicht Konkrementen, sondern Cholesterolpolypen (operativ bestätigt) entsprachen (Dosis 15 mg/kg KG).

Somit wurden über die gesamte Therapieperiode von 12 Monaten insgesamt 27 Patienten beobachtet, die sich in folgende Gruppen verteilen:

Gruppe	UDC-Dosis mg/kg KG	Patienten
I	5	6
II	10	11
III	15	10
		27

3.2. Lebensalter und Körpergewicht

Das Lebensalter reichte bei den weiblichen Patienten von 23 bis 62 Jahren (Durchschnittsalter 43 Jahre), bei den männlichen Patienten von 26 bis 67 Jahren (Durchschnittsalter 51 Jahre)

Altersgruppe	weibl.	männl.	gesamt
21-30	4	1	5
31-40	7	-	7
41-50	4	1	5
51-60	5	3	8
61-70	1	1	2
	21	6	27

Das normale Körpergewicht wurde in üblicher Weise nach der modifizierten Broca-Formel berechnet (Normgewicht = (Körpergröße in cm minus 100) minus 10 %).

Körpergewicht	weibl.	männl.	gesamt
unter Norm	2	-	2
Norm	9	2	11
Übergewicht bis 25 %	5	3	8
Übergewicht über 25 %	5	1	6
	21	6	27

Übergewichtigen Patienten wurde zusätzlich zur UDC-Therapie zu einer kalorisch reduzierten und insbesondere im Fettanteil der Nahrung eingeschränkten Diät geraten. Von 14 Übergewichtigen Patienten konnte so bei 7 Patienten eine Gewichtsreduktion erzielt werden, die zwischen 1 und 9 kg betrug, im Mittel 2,5 kg. Die Patientin mit der höchsten Gewichtsabnahme (9 kg) hat

ihre Steine vollständig aufgelöst, die Patientin mit der nächsthöchsten (7 kg) zeigte keinen Auflösungserfolg. Auf der anderen Seite konnten 2 untergewichtige Patientinnen unter der UDC-Behandlung ihr Körpergewicht wieder zur Norm bringen.

Ausgangskörpergewicht und Therapieerfolg

Ausgangskörpergewicht	Therapieerfolg		
	total	partiell	negativ
Norm und unter Norm	2	6	5
Übergewicht bis 25 %	1	2	5
Übergewicht über 25 %	2	2	2
	5	10	12

Gewichtsverlauf und Therapieerfolg

Gewichtsverlauf	Therapieerfolg		
	total	partiell	negativ
Gewichtsabnahme	2	1	4
Gewichtszunahme (Ausgang Untergewicht)	1	-	1
Gewichtszunahme (Ausgang Normgewicht)	-	2	1
stabiles Gewicht	2	7	6
	5	10	12

3.3. Subjektive Symptome vor und während der Behandlung mit UDC

Dauer der Beschwerden von Seiten des Gallen-
steinleidens vor Beginn der Therapie mit
UDC:

	weibl.	männl.	gesamt
keine Beschwerden	1	2	3
Beschwerdedauer unter 5 Jahre	9	4	13
Beschwerdedauer über 5 Jahre	11	-	11
	21	6	27

Vergleicht man die Gruppe der Patienten,
die ihre Steine total oder partiell auf-
gelöst haben, mit der Gruppe der Therapie-
versager, so besteht kein wesentlicher Un-
terschied bezüglich der Beschwerdezeit vor
UDC-Therapie:

	Therapieerfolg	Therapieversager
keine Beschwerden	1	2
Beschwerdedauer unter 5 Jahre	9	4
Beschwerdedauer über 5 Jahre	5	6
	15	12

In den letzten 12 Monaten vor Therapiebeginn wurden von allen Patienten insgesamt 58 Gallenkoliken berichtet, während der 12 Therapiemonate nur 26.

Therapieerfolg Therapieversager

Gallekoliken		
12 Monate vor Therapie	30	28
Gallekoliken		
12 Therapiemonate	12	14

Es besteht demnach kein Unterschied in der Häufigkeit der Koliken zwischen der Gruppe der Auflöser und der Gruppe der Therapieversager weder vor noch während der Behandlung.

Ähnliches ergibt sich, wenn man die Häufigkeit der Gallenkoliken pro Jahr vergleicht:

	vor Therapie	unter Therapie
keine Gallenkoliken	12	19
weniger als 5 Koliken/Jahr	11	7
mehr als 5 Koliken/Jahr	4	1

19 Patienten fühlten sich in ihrem Allgemeinbefinden unter der UDC-Behandlung insgesamt gebessert, 7 konnten keine Änderung feststellen. Nur 1 Patient fühlte sich allgemein schlechter als vor der Therapie. Bei diesem Patienten war die Cholelithiasis zufällig entdeckt worden, er war bisher in dieser Hinsicht völlig beschwerdefrei. Unter UDC-Therapie

klagte er dann immer wieder über Druck im rechten Oberbauch, jedoch keine Koliken.

Vor Therapie hatten 17 Patienten normalen Stuhlgang, 9 litten unter Obstipation, bei 1 Patienten bestand deutlicher Laxantienabusus.

Bei sämtlichen obstitierten Patienten normalisierte sich das Stuhlverhalten unter UDC-Therapie.

Bei 2 Patienten, die vor Therapiebeginn normalen Stuhlgang angaben, kam es jeweils einmalig zu wenige Tage anhaltenden durchfälligen Stühlen (UDC-Dosis 10 bzw. 15 mg/kg KG). Da die Attacken jeweils eine einmalige Episode darstellten, besteht keine sichere Beziehung zur UDC-Einnahme.

15 Patienten gaben vor Therapie an, alle Speisen gut vertragen zu können.

12 Patienten berichteten über Speiseunverträglichkeiten, davon 9 insbesondere gegen fette Speisen. Von diesen 12 Patienten gaben unter Therapie mit UDC 9 eine deutliche Besserung an, bei 1 Patient war dieses Beschwerdebild völlig verschwunden.

Bei 3 Patienten bestand auch unter Therapie weiterhin Unverträglichkeit für fette Speisen.

Das Auftreten febriler Temperaturen wurde bei keinem der 27 Patienten gesehen.

Insgesamt wurde die UDC-Therapie von den Patienten subjektiv sehr gut vertragen. 70 % der Patienten gaben in ihrem Befinden eine deutliche Besserung an. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Patienten, die ihre Steine teilweise oder vollständig auflösten, und den Patienten, die keinen Therapieerfolg zeigten, ergab sich hier nicht.

3.4. Körperliche Untersuchungsbefunde

Palpatorisch war bei keinem Patienten vor Therapie eine Vergrößerung der Leber oder der Milz vorhanden. Unter Therapie wurde hier keine Änderung festgestellt. 13 Patienten gaben vor Therapie Druckschmerzen in der Gallenblasenregion an. Von diesen Patienten wurden 8 während der Behandlung beschwerdefrei. Von 5 Patienten wurde bei den Nachuntersuchungen noch geringer Druckschmerz angegeben.

Die übrigen körperlichen Untersuchungsbefunde brachten sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei den Nachuntersuchungen keine Auffälligkeiten.

3.5. Laborwerte

3.5.1. Folgende Laborwerte lagen vor und während der UDC-Behandlung bei allen 27 Patienten, die volle 12 Monate therapiert wurden, im Normbereich:

Hämoglobin

Hämatokrit

Erythrozyten

Leukozyten

Retikulozyten

Differentialblutbild

Blutzucker

Harnstoff

Kreatinin

Harnsäure

Elektrolyte

Bilirubin

Serumproteinelektrophorese

3.5.2. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Vor Therapie hatten 25 Patienten eine normale BKS, 2 wiesen leicht erhöhte Werte auf. Bei diesen beiden Patienten fanden sich bei Therapieende ebenfalls Normwerte. 1 Patient mit anfänglich normaler BKS zeigte am Ende der Behandlung eine geringe Senkungsbeschleunigung (15/38 mm n.W.).

3.5.3. Cholesterol im Serum

1 Patient hatte vor Therapie einen überhöhten Serumcholesterolwert; nach Therapieende fand sich dieser Wert wieder im Normbereich. Im übrigen wurden die Serumwerte nicht signifikant durch die UDC-Therapie beeinflusst.

3.5.4. Triglyceride

6 Patienten zeigten erhöhte Werte für Triglyceride, von diesen hatten 5 Patienten nach Therapieende Normalwerte. 1 Patient zeigte noch einen zu hohen Triglyceridwert. Bei ihm war es zu einer Vollständigen Steinauflösung gekommen.

3.5.5. Gamma-GT

Bei 5 von 27 Patienten fanden sich vor Therapie erhöhte Gamma-GT-Werte, die sich alle nach Abschluß der Therapie normalisiert hatten.

Bei 1 Patientin war vor Therapiebeginn die Gamma-GT normal, nach Therapie grenzwertig erhöht (24 U/l).

3.5.6 Alkalische Phosphatase

Mit Ausnahme einer Patientin fanden sich die Werte der AP vor Therapie im Normbereich. Bei dieser Patientin zeigte sich

vor Therapie die AP grenzwertig auf 195 U/l erhöht. Diese Patientin hat ihre Steine vollständig aufgelöst. Nach Therapie wurden bei sämtlichen Patienten nur Normalwerte bestimmt.

3.5.7. Transaminasen

Bei 26 Patienten wurden vor Therapiebeginn Serumtransaminasen im Normbereich bestimmt. 1 Patient zeigte vor Therapiebeginn leicht erhöhte Transaminasenwerte (SGOT 33 U/l; SGPT 26 U/l), die auf eine Fettleber zurückgeführt wurden. Diese Werte kehrten unter Therapie zur Norm zurück.

Alle 27 Patienten hatten bei den 3-monatlichen Kontrolluntersuchungen sowie bei der Schlußuntersuchung am Ende der Therapieperiode ausschließlich Transaminasenwerte im Normbereich.

3.5.8. Laborwerte bei Komplikationen

Bei 2 der Patienten, die wegen Komplikationen des Gallensteinleidens die Therapie abbrechen mußten, zeigten sich bei der letzten Kontrolluntersuchung, die durchgeführt werden konnte, leicht pathologische Werte.

Bei der Patientin mit der Steineinklemmung im Zystikus fand sich ein Bilirubin von 1,5 mg/100ml sowie eine Gamma-GT von 30 U/l.

Bei einer Patientin mit gehäuften Gallenkoliken war das Bilirubin normal, die SGPT mit 28 U/l grenzwertig, die Gamma-GT mit 43 U/l deutlicher erhöht. Diese Veränderungen sind jedoch wahrscheinlich Folge des Grundleidens und der dadurch hervorgerufenen Komplikationen. Bekanntlich zeigen auch Gallensteinpatienten ohne UDC-Therapie manchmal nach einer Kolik einen leichten Anstieg der Transaminasen oder der Gamma-GT.

3.6. Der lithogene Index (LI)

Der lithogene Index wurde vor Beginn der UDC-Therapie und nach 3 Monaten Behandlung bestimmt.

(Bei einigen Patienten war die zur Bestimmung des lithogenen Index notwendige Duodenalsondierung aus technischen Gründen nur einmal oder überhaupt nicht möglich.)

Während in Gruppe I (5 mg UDC/kg KG) keine signifikante Senkung des LI nach 3 Monaten Therapie festzustellen war, wobei jedoch die geringe Zahl der Probanden eine Überprüfung erforderlich macht durch eine größere Stichprobe, fand sich in der Gruppe II (10 mg) und III (15 mg) jeweils eine statistisch signifikante Senkung des LI (Tabellen 1-3 und Abb. 1-3).

Tabelle 1

Gruppe I (Dosis 5 mg/kg KG)

Nr.	Pat.Name	LI(Hegardt et al.)		LI(Carey et al.)	
1	B.G.	A	1,169	A	1,541
		B	0,946	B	1,055
					E
2	B.B.	A	1,544	A	1,681
		B	0,999	B	1,495
					E
3	M.U.	A	-	A	-
		B	0,570	B	0,643
					E
4	M.M.	A	1,277	A	1,278
		B	0,981	B	1,241
					V
5	W.K.	A	0,836	A	1,465
		B	1,165	B	1,500
					V
6	D.H.	A	-	A	-
		B	-	B	-
					V

A = LI vor Therapie B = LI nach 3 Monaten Therapie

$1,206 \pm 0,293$

$0,932 \pm 0,219$

n.s.

E = erfolgreiche Therapie (partielle oder
totale Steinauflösung)

V = Versagen der Therapie

Tabelle 2

Gruppe II (Dosis 10 mg/kg KG)

Nr.	Pat.Name	LI(Hegardt et al.)		LI(Carey et al.)	
7	B.J.	A	1,786	A	1,987
		B	1,376	B	1,634
8	H.K.	A	1,480	A	8,736
		B	0,701	B	1,620
9	C.G.	A	0,912	A	1,170
		B	0,516	B	0,654
10	H.A.	A	1,287	A	1,603
		B	0,581	B	1,395
11	H.E.	A	1,044	A	1,039
		B	0,743	B	0,807
12	M.D.	A	1,316	A	1,573
		B	1,002	B	2,645
13	S.W.	A	1,052	A	1,152
		B	0,548	B	0,789
14	S.W.	A	1,893	A	2,160
		B	0,717	B	0,801
15	S.M.	A	1,203	A	1,260
		B	0,639	B	0,638
16	S.H.	A	1,044	A	1,054
		B	0,613	B	0,617
17	S.J.	A	0,888	A	0,870
		B	0,878	B	0,872

A = LI vor Therapie B = LI nach 3 Monaten Therapie

$1,264 \pm 0,335$

$0,756 \pm 0,251$

$p < 0,001$

E = erfolgreiche Therapie (partielle oder
totale Steinauflösung)

V = Versagen der Therapie

Tabelle 3

Gruppe III (Dosis 15 mg/kg KG)

Nr.	Pat.Name	LI(Hegardt et al.)		LI(Carey et al.)	
18	B.U.	A	1,180	A	1,340
		B	-	B	-
19	D.A.	A	1,410	A	3,430
		B	-	B	-
20	D.R.	A	1,361	A	3,205
		B	1,461	B	2,082
21	E.D.	A	1,523	A	2,132
		B	0,604	B	0,608
22	H.P.	A	1,747	A	2,140
		B	0,651	B	0,815
23	K.U.	A	1,036	A	0,965
		B	0,681	B	0,663
24	R.G.	A	1,206	A	1,355
		B	0,484	B	0,606
25	B.A.	A	-	A	-
		B	-	B	-
26	R.H.	A	1,413	A	1,811
		B	0,868	B	1,117
27	S.M.	A	-	A	-
		B	-	B	-

A = LI vor Therapie B = LI nach 3 Monaten Therapie

$$1,359 \pm 0,231 \quad 0,791 \pm 0,351$$

$$p < 0,025$$

E = erfolgreiche Therapie (partielle oder
totale Steinauflösung)

V = Versagen der Therapie

Gruppe I: 5 mg UDC/kg KG/Tag

V = vor Therapie N = nach 3 Monaten Therapie

Lithogener Index

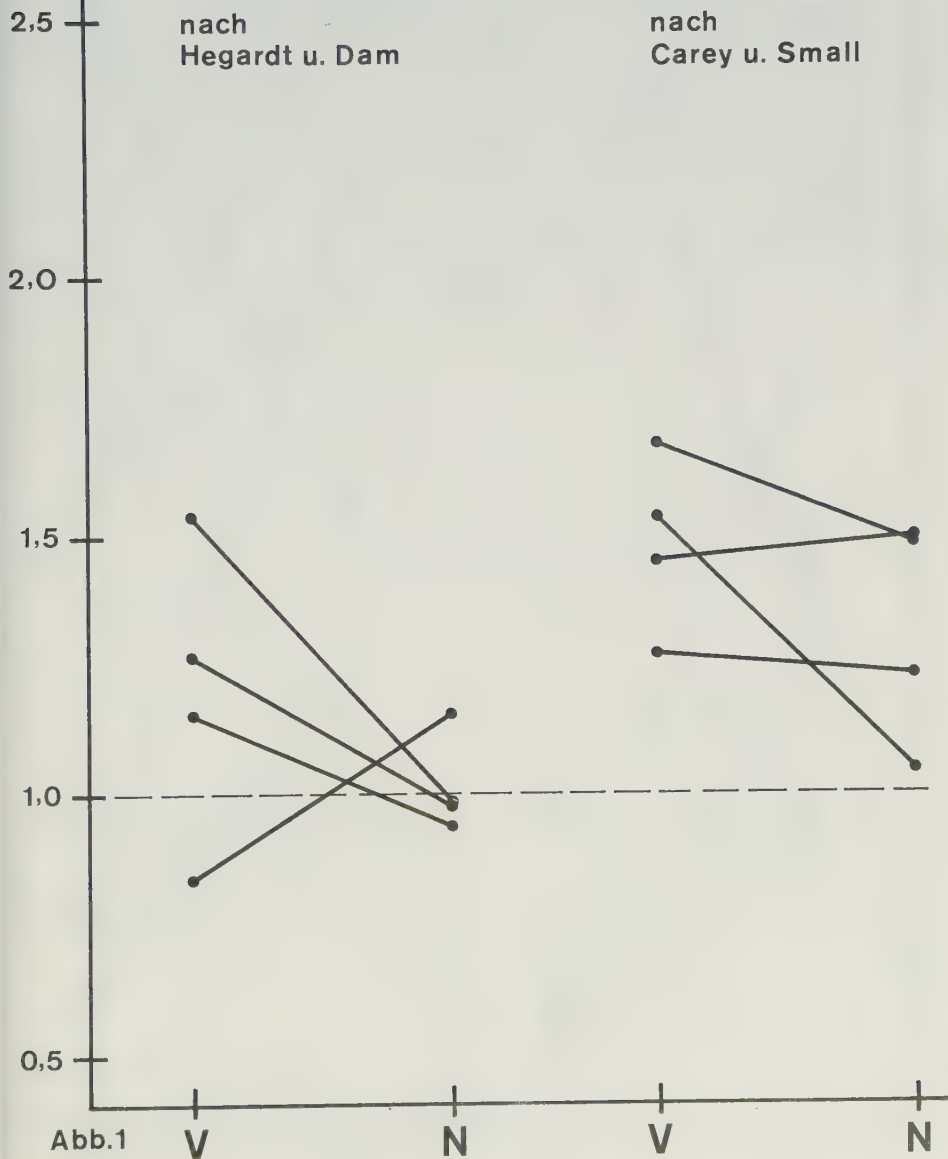


Abb.1

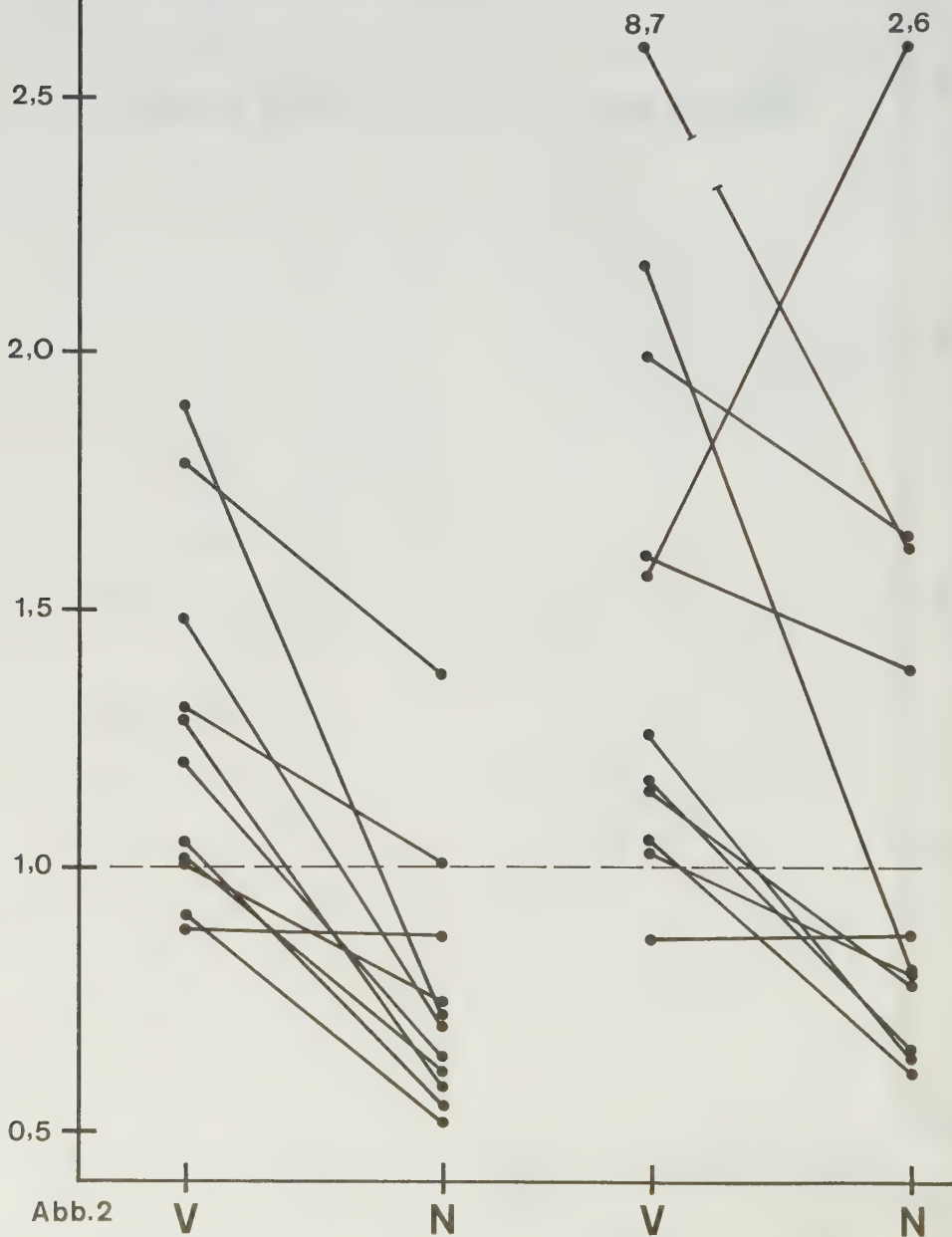
Gruppe II: 10 mg UDC/ kg KG/ Tag

V= vor Therapie N= nach 3 Monaten Therapie

Lithogener Index

nach Hegardt u. Dam

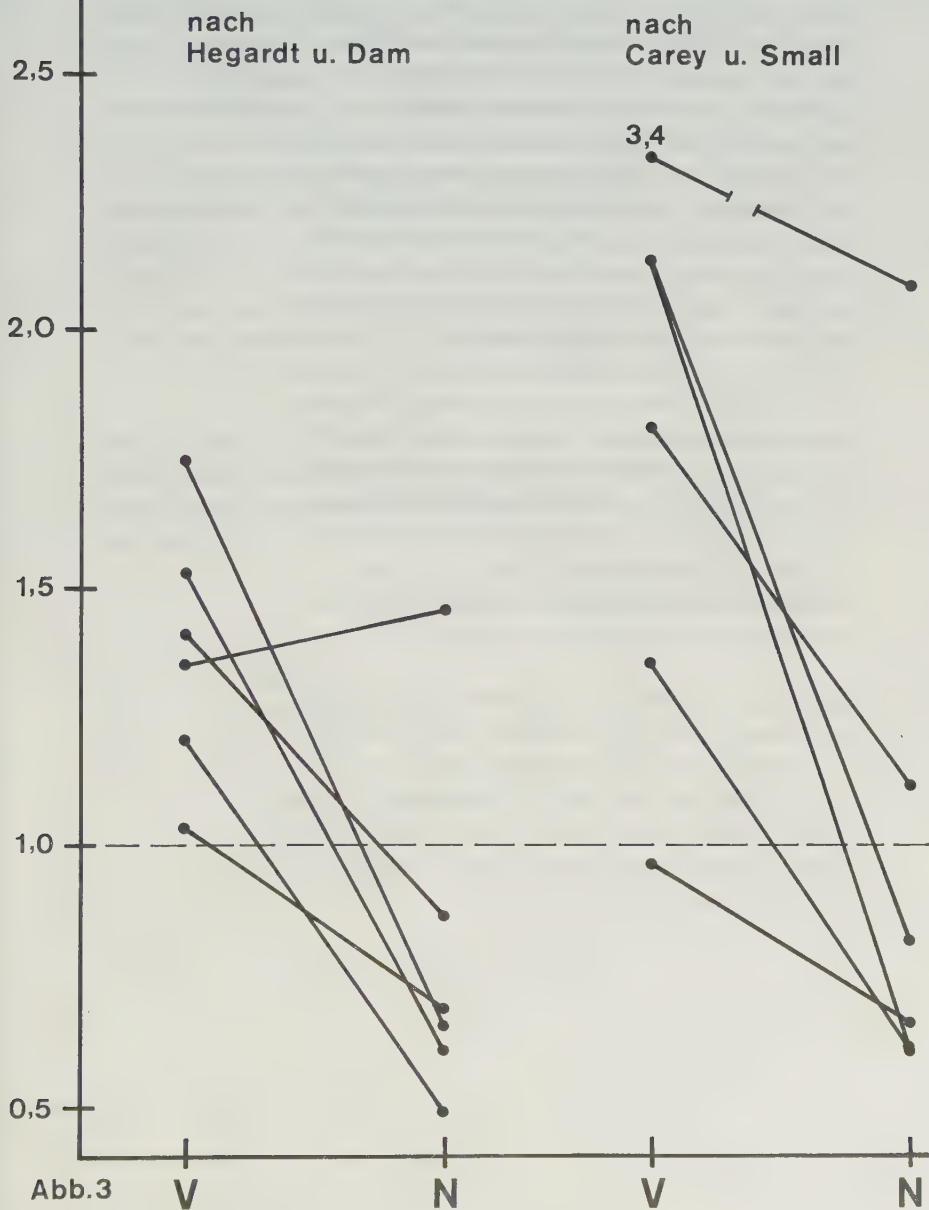
nach Carey u. Small



Gruppe III: 15 mg UDC/kg KG/Tag

V = vor Therapie N = nach 3 Monaten Therapie

Lithogener Index



3.7. Auflösungserfolge

Etwa die Hälfte der Patienten brachten nur ein orales Cholezystogramm ohne Leeraufnahme von auswärtigen Ärzten mit. Bei keinem der Röntgenbilder, die vor Therapiebeginn vorlagen, wurde röntgenologisch der Verdacht auf primär schattengebende Anteile der konkrementbedingten Kontrastmittelaussparungen geäußert. Röntgenologisch bestand also durchweg kein Anhalt für das Vorliegen von Kalzifikationen.

Bei 25 Patienten betrug die durch Konkreme eingenommene Fläche weniger als $\frac{1}{3}$ der Gallenblasenfläche. Bei 2 Patientinnen (jeweils mit multiplen Konkrementen) betrug die Konkrementfläche mehr als $\frac{1}{3}$ der Gallenblasenfläche (40 % und 50 %). Bei beiden Patientinnen zeigte sich kein wesentlicher Auflösungserfolg.

Bei 8 der 27 Patienten betrug der größte Durchmesser eines Solitärkonkrementes bzw. eines einzelnen Konkrements mehr als 2 cm. Von diesen zeigten nur 2 Patienten eine partielle Auflösung, 6 Patienten dieser Gruppe konnten ihre Konkreme nicht wesentlich verkleinern.

Während vor der Therapie bei keinem Patienten der Verdacht auf calciumhaltige Konkreme te geäußert werden konnte, zeigte sich im Verlauf und am Ende der UDC-Therapie bei 7 Patienten doch ein Calciumgehalt der Konkreme te. Bei 4 Patienten trat ein partieller Auflösungserfolg ein, es blieben jedoch calciumhaltige Konkreme te bzw. Gries zurück.

3 Patienten hatten ihre Steine nicht wesentlich verändert, die Steine zeigten aber bei der Kontrolle Kalkablagerungen.

Stellt man die Therapieergebnisse nach der planimetrischen Auswertung der Röntgenbilder zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

		Auflösung			
Gruppe	UDC-Dosis	Patienten	total	partiell	negativ
I	5 mg/kg KG	6	1	2	3
II	10 mg/kg KG	11	3	3	5
III	15 mg/kg KG	10	1	5	4
		27	5	10	12

Damit zeigten von den 27 Patienten, bei denen die UDC-Therapie über volle 12 Monate durchgeführt wurde, insgesamt 15, das entspricht 56 %, einen totalen oder partiellen Auflösungserfolg.

10 Patienten zeigten nur einen partiellen Auflösungserfolg, das entspricht 37,5 %. Unter diesen zeigte sich jedoch bei 4 Patienten unter der UDC-Behandlung eine Kalzifizierung ihrer Konkreme.

Ein günstigeres Ergebnis erhält man, wenn man die Patienten mit Steindurchmesser über 2 cm (8 Patienten) und die Patienten, deren Konkreme mehr als 1/3 der Gallenblasenfläche ausmachten, ausscheidet:

Therapieergebnis nach Ausschluß aller Patienten, die

- a) Steine über 2 cm Durchmesser hatten
- b) deren Konkreme mehr als 1/3 der Gallenblasenfläche einnahm:

				Auflösung		
Gruppe	UDC-Dosis	Patienten		total	partiell	negativ
I	5 mg/kg KG	4		1	2	1
II	10 mg/kg KG	8		3	3	2
III	15 mg/kg KG	5		1	3	1
				17	5	4

Bei diesen 17 Patienten hat sich dann bei 13, das entspricht 76 %, ein partieller oder totaler Auflösungserfolg ergeben.

Flächen der Gallenblasen und -Steine im
Röntgenbild vor und nach UDC-Therapie

Gruppe I (Dosis 5 mg/kg KG)

	1	2	3	4	5	6	7
1	B.G.	w	36	A 19,0 B 16,4	1,5	A 1,4 B 0,8	43
2	B.B.	w	35	A 31,1 B 26,2	1,0	A 9,8 B 6,2	36 (Ca. bei Kontrolle)
3	M.U.	w	23	A 20,5 B 24,0	1,4	A 2,4 B 0	100
4	M.M.	w	38	A 38,0 B 54,5	3,4	A 6,2 B 6,2	0
5	W.K.	m	49	A 15,4 B 17,2	2,2	A 3,4 B 2,5	26
6	D.H.	m	55	A 40,7 B 57,6	1,0	A 15,8 B 12,6	20

A = Wert vor Therapie

B = Wert nach 12 Monaten Behandlung

Senkrechte Rubriken:

1 = Patienteninitialen

2 = Geschlecht (m= männlich, w= weiblich)

3 = Lebensalter in Jahren

4 = Gallenblasenfläche in cm²

5 = größter Durchmesser eines einzelnen
Konkrements in cm

6 = Fläche der Gallenblasenkonkremente ins-
gesamt in cm²

7 = Auflösungserfolg in Prozent (100 = tota-
le Auflösung)

Flächen der Gallenblasen und -steine im
Röntgenbild vor und nach UDC-Therapie

Gruppe II (Dosis 10 mg/kg KG)

	1	2	3	4	5	6	7
7	B.J.	w	41	A 34,0 B 38,0	2,8	A 6,1 B 5,3	13
8	B.K.	w	58	A 30,4 B 31,2	0,9	A 1,4 B 0	100
9	C.G.	m	67	A 24,7 B 43,6	1,1	A 1,4 B 0,6	57 (Ca.bei Kontr.)
10	H.A.	w	52	A 20,7 B 36,0	1,0	A 3,6 B 0	100
11	H.E.	w	51	A 30,9 B 31,3	0,7	A 2,6 B 1,9	27 (Ca.bei Kontr.)
12	M.D.	w	26	A 23,8 B 32,3	0,4	A 7,1 B 4,6	35
13	S.W.	w	41	A 31,9 B 36,0	1,0	A 5,5 B 4,6	16
14	S.W.	m	57	A 21,7 B 20,7	1,4	A 4,6 B 0	100
15	S.M.	w	58	A 22,2 B 25,5	1,5	A 0,9 B 1,5	0
16	S.H.	w	27	A 21,8 B 23,1	2,5	A 4,2 B 4,2	0 (Ca.bei Kontr.)
17	S.J.	w	26	A 22,3 B 30,4	1,5	A 7,7 B 5,4	31

A = Wert vor Therapie

B = Wert nach 12 Monaten Behandlung

Senkrechte Rubriken:

1 = Patienteninitialen

2 = Geschlecht (m = männlich, w = weiblich)

3 = Lebensalter in Jahren

4 = Gallenblasenfläche in cm²

5 = größter Durchmesser eines einzelnen Konkre-
ments in cm

6 = Fläche der Gallenblasenkonkremente insgesamt
in cm²

7 = Auflösungserfolg in Prozent

Flächen der Gallenblasen und -steine im
Röntgenbild vor und nach UDC-Therapie

Gruppe III (Dosis 15 mg/kg KG)

	1	2	3	4	5	6	7
18	B.U.	w	32	A 48,9 B 27,8	2,2	A 3,2 B 0,8	75
19	D.A.	w	47	A 31,0 B 36,9	2,4	A 3,5 B 3,0	14
20	D.R.	m	26	A 12,9 B 11,9	1,1	A 0,7 B 0,8	0
21	E.D.	w	26	A 17,5 B 15,3	2,5	A 3,7 B 2,8	24 (Ca.bei Kontr.)
22	H.P.	m	51	A 37,2 B 45,0	2,5	A 6,4 B 3,9	
23	K.U.	w	37	A 18,5 B 21,9	1,5	A 4,8 B 0,6	87 (Ca.bei Kontr.)
24	R.G.	w	40	A 30,4 B 34,5	1,5	A 3,1 B 1,8	42
25	B.A.	w	54	A 40,6 B 40,5	0,7	A 8,6 B 2,4	72 (Ca.bei Kontr.)
26	R.H.	w	47	A 32,8 B 47,9	1,4	A 16,8 B 19,7	0
27	S.M.	w	62	A 25,9 B 13,2	0,4	A 1,5 B 0	100

A = Wert vor Therapie

B = Wert nach 12 Monaten Behandlung

Senkrechte Rubriken:

1 = Patienteninitialen

2 = Geschlecht

3 = Lebensalter in Jahren

4 = Gallenblasenfläche in cm²

5 = größter Durchmesser eines einzelnen
Konkrements in cm

6 = Fläche der Gallenblasenkonkremente ins-
gesamt in cm²

7 = Auflösungserfolg in Prozent

Vergleich der Gallenblasenflächen vor
und nach 12 Monaten Therapie mit UDC

Gruppe I (Dosis 5 mg/kg KG)

vor Therapie	nach Therapie
$27,5 \pm 10,6 \text{ cm}^2$	$32,6 \pm 18,5 \text{ cm}^2$
n.s.	

Gruppe II (Dosis 10 mg/kg KG)

vor Therapie	nach Therapie
$25,8 \pm 4,9 \text{ cm}^2$	$31,6 \pm 6,7 \text{ cm}^2$
$p < 0,01$	

Gruppe III (Dosis 15 mg/kg KG)

vor Therapie	nach Therapie
$29,6 \pm 11,2 \text{ cm}^2$	$29,5 \pm 13,4 \text{ cm}^2$
n.s.	

4. Diskussion

4.1. In der Therapie des Gallensteinleidens war seit 1972 als Alternative zur bislang einzigen Therapiemöglichkeit - der chirurgischen Entfernung der Gallenblase - die medikamentöse Gallensteinauflösung entwickelt worden. Ausgangspunkt aller therapeutischen Überlegungen war die Überzeugung, daß Gallensteine im Hinblick auf die hohe Komplikationsrate nach Diagnosestellung möglichst frühzeitig entfernt werden müssen.

Es ist schon länger bekannt, daß Gallensteine sich auch spontan auflösen können (48) (61). Dieses Ereignis tritt jedoch so selten ein und ist nicht vorhersehbar, so daß sich daraus nicht die Berechtigung ergeben kann, im gegebenen Fall zuzuwarten. Es wird so nur deutlich, daß auch der vorhandene Gallenstein keine statische Gegebenheit darstellt, sondern daß unter bestimmten Bedingungen sowohl Größenzunahme, aber auch Größenabnahme möglich ist. Die Chenodesoxycholsäure ist als potentes orales Medikament zur Auflösung von Cholesterolgallensteinen gut geprüft. Die CDC-Therapie ist bereits aus dem Stadium klinischer Prüfung herausgetreten, in der Hand des Erfahrenen stellt sie ein anerkanntes therapeutisches Mittel dar.

Es war nun zu untersuchen, ob das 7-beta-Epimer der Chenodesoxycholsäure, die Ursodesoxycholsäure (UDC), eine vergleichbare therapeutische Anwendung erlaubt, bzw. ob sie gegenüber der CDC nicht sogar therapeutische Vorteile bietet.

4.2. Verträglichkeit der UDC-Therapie

Das Medikament ist von allen Patienten sehr gut vertragen worden. Subjektive Beschwerden nahmen unter der Therapie deutlich ab. 70 % der Patienten fühlten sich in ihrem Allgemeinbefinden unter der UDC-Therapie deutlich gebessert. Ein Patient, der unter Therapie erstmals Druckbeschwerden im rechten Oberbauch verspürte, während er vorher beschwerdefrei war, bietet ein besonderes Problem. Sein Gallenstein war "zufällig" entdeckt worden. Die Mitteilung der Diagnose und der Beginn der UDC-Therapie fielen in etwa zusammen. Weiter wurde bei dieser Studie keine Placebo-Periode zum Ausschluß etwaiger Placebowirkungen der UDC-Therapie vorgeschaltet (40). Um einen zuverlässigeren und etwas objektiveren Parameter zu haben, wurde die Zahl der vor und unter Therapie aufgetretenen Gallenkoliken registriert. Unter Therapie sank die Zahl der Gallenkoliken auf

ca. die Hälfte der für die vorausgegangenen 12 Monate angegebenen Häufigkeit - entgegen einer theoretisch plausiblen, von chirurgischer Seite häufig geäußerten Vermutung (42). Dem steht nicht entgegen, daß bei zwei Patientinnen die Therapie wegen gehäufte Gallekoliken abgebrochen werden mußte, bei einer weiteren Patientin es zu einer Steineinklemmung im Zystikus kam. Die Patienten bleiben während der Therapie Steinträger, sodaß ein völliges Ausbleiben typischer Komplikationen des Steinleidens nicht zu erwarten ist. Entscheidend bleibt, daß solche Komplikationen unter der medikamentösen Auflösungsbehandlung nicht zunehmen, sondern daß die Frequenz von Gallekoliken und die Stärke diffuser Oberbauchbeschwerden deutlich geringer werden. Dieser günstige Effekt der UDC-Therapie betrifft Patienten, die ihre Steine vollständig oder teilweise auflösen konnten, in gleicher Weise wie Patienten, die keinen Auflösungserfolg zeigten. Weis et al. (57) sahen unter CDC-Therapie eine deutliche Vergrößerung der durchschnittlichen Gallenblasenvolumina (bestimmt durch planimetrische Vergleiche der Gallenblasenflächen im Röntgenbild). Diese Vergrößerung dürfte vermittelt sein durch die Ausweitung des Gallensäuren-pools unter der CDC-Therapie. Die Vermutung liegt nahe, daß bei einer Zunahme des Gallenblasenvolumens die Wahrscheinlichkeit,

daß Konkremeute ausgetrieben werden und eine Kolik verursachen, abnimmt. In dieser Studie mit UDC haben die planimetrisch ermittelten Größenvergleiche der Gallenblase nur in der Gruppe mit 10 mg/kg KG einen signifikanten Unterschied erbracht. Weitere Untersuchungen sind nötig, um den vom Auflösungserfolg unabhängigen günstigen Effekt der UDC-Therapie bezüglich des subjektiven Beschwerdebildes der Patienten zu klären. Für Patienten, die nicht operabel sind und bei denen eine Kontraindikation für eine medikamentöse Steinauflösung gegeben ist, könnte dieser günstige Effekt u.U. als Palliativmaßnahme eingesetzt werden.

4.3. Nebenwirkungen der UDC-Therapie

Die klinischen Untersuchungen mit CDC haben zwei typische Nebenwirkungen dieser Therapie aufgedeckt: intermittierende Diarrhoen bei 30 % der Behandelten und Erhöhung der Serumtransaminasen, etwa halb so häufig wie Diarrhoen (11) (57).

In dieser Studie mit UDC zeigte sich, daß unter UDC mit diesen Nebenwirkungen nicht oder nur sehr selten zu rechnen ist. Die Ergebnisse weisen so eine gute Übereinstimmung mit den bisher mitgeteilten Untersuchungen mit UDC auf (29) (30) (33) (35) (40).

4.3.1. Durchfall

Nur 2 Patienten berichteten über kurz-dauernde Durchfallattacken, jeweils ein einmaliges Ereignis. Eine sichere Beziehung zur UDC-Einnahme läßt sich nicht herstellen. Diese Attacken waren nicht reproduzierbar, andere Ursachen wie Gastroenteritis oder Nahrungsmittelintoxikation müssen in Betracht gezogen werden.

Bemerkenswert ist freilich, daß sämtliche Patienten, die vor Einleitung der Therapie eine Neigung zur Obstipation angaben, unter Therapie in diesem Punkt sich gebessert fühlten und normalen Stuhlgang angaben. Es ist also zu diskutieren, daß die UDC als Dihydroxygallensäure einen zwar grundsätzlich ähnlichen, aber graduell bedeutend geringeren Einfluß auf die Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen im Colon im Vergleich zur CDC hat (7). Andere Studien konnten überhaupt keinen Effekt der UDC in diesem Bereich feststellen (7a). Die verantwortlichen Mechanismen an den Membranen scheinen also stereospezifisch zu sein.

4.3.2. Anstieg der Serumtransaminasen

Bei keinem der 27 Patienten, die volle 12 Monate mit UDC behandelt wurden, kam es unter Therapie zu einer Erhöhung der Serum-

transaminasen. Geringe Erhöhungen der Transaminasen wurden lediglich bei 2 Patienten gesehen, die die Therapie wegen aufgetretener Komplikationen des Gallensteinleidens abbrechen mußten. Dieser geringe Transaminasenanstieg ist sehr wahrscheinlich nicht auf die UDC-Therapie zu beziehen, da bei solchen Komplikationen häufig unspezifisch-reaktive Leberveränderungen mit Transaminasenanstieg auftreten.

Die unter CDC beobachteten Hypertransaminasämien warfen die Frage nach der Toxizität der Substanz, bzw. bestimmter Metaboliten auf. Untersuchungen der Zusammensetzung des Gallensäurepools unter CDC-Therapie ergaben ein dosisabhängiges Ansteigen der Lithocholsäure (53). Lithocholsäure verursacht bei Rhesusaffen (12) und Kaninchen (16) schwere Leberschäden. Die menschliche Leber besitzt im Gegensatz zum Rhesusaffen ein Enzym, das die potentiell hochtoxische Lithocholsäure sulfatieren und damit entgiften kann. Lithocholsulfat ist wasserlöslich und kann im Urin ausgeschieden werden (2) (50). Es ist jedoch zu bedenken, daß die beobachteten Hypertransaminasämien doch an eine gewisse Affektion der Leberzelle, etwa im Sinne einer Permeabilitätszunahme der Leberzellmembran, denken lassen, auch wenn

sich bisher ein morphologisches Substrat für eine Leberschädigung unter CDC-Therapie beim Menschen nicht finden ließ. Zudem ist die medikamentöse Behandlung zur Gallensteinauflösung eine Langzeittherapie, insbesondere wenn man die Rezidivprophylaxe mit einschließen will. U.U. können sich zunächst minimale Affektionen über eine lange Zeit hin dann doch zu einem faßbaren toxischen Effekt summieren. Schließlich ist es nicht auszuschließen, daß bei einzelnen behandelten Patienten eine Schwäche oder gar ein Ausfall des für die Sulfatierung der Lithocholsäure zuständigen Enzyms vorliegt. Dann wäre eine erhebliche toxische Einwirkung auf die Leber zu erwarten (15). Letztere Möglichkeit ist zwar bisher in den Berichten über die CDC-Therapie nicht beschrieben worden, die Frage wird sich aber bei zunehmender routinemäßiger Anwendung der medikamentösen Gallensteinauflösung im klinischen Alltag stellen.

Im Vergleich zur CDC kommt es während der oralen Therapie mit UDC zu keinem Anstieg der Lithocholsäure (52). Bei einer Studie an Ratten (28) zeigte sich, daß bei diesen Tieren UDC weder einen wesentlichen Anstieg der Lithocholsäure verursacht, noch laborchemisch oder morphologisch faßbare Leberschäden setzt. Erst bei der sehr hohen Dosis

von 1000 mg/kg KG fanden sich bei der Ratte minimale morphologische Leberveränderungen. Bei einer Studie an Rhesusaffen (15) fand sich unter UDC ebenfalls kein wesentlicher Anstieg der Lithocholsäure. Demgegenüber zeigte eine neuere Studie an Rhesusaffen (41) daß bei dieser Spezies die Toxizität der UDC keinen wesentlichen Unterschied zur CDC aufweist. Lithocholsäure entsteht aus CDC durch 7-Dehydroxylierung durch intestinale Anaerobier (44). Die 7-beta-Hydroxylgruppe der UDC wird jedoch weniger effektiv dehydroxyliert als die 7-alpha-Hydroxylgruppe der CDC, sodaß erheblich weniger Lithocholsäure anfällt (15). Als eine weitere Möglichkeit wird diskutiert, daß UDC das intestinale Bakterienwachstum hemmt und die niedrigen Lithocholsäurespiegel so eine geringere Bakterienpopulation reflektieren(15). Mit der UDC steht damit ein Medikament zur Verfügung, das einen größeren therapeutischen Sicherheitsspielraum bietet, insbesondere war die Langzeittherapie betroffen. Der im Vergleich zur CDC minimale laxierende Effekt trägt zusätzlich zur ausgezeichneten Verträglichkeit des Medikaments bei.

4.4. Verhalten des lithogenen Index

Der lithogene Index wurde morgens am nüchternen Patienten bestimmt. Es ist bekannt, daß der Cholesterolsättigungsgrad der Galle zirkadiane Schwankungen aufweist. Die höchsten Sättigungsgrade werden beim nüchternen Patienten nach einer Fastenperiode gemessen (24) (34). Wenn auch die bei jedem Patienten vor Therapie und nach 3 Monaten Behandlung bestimmten Werte jeweils "Momentaufnahmen" darstellen, ist doch zu erwarten, daß therapiebedingte Änderungen der LI so am wenigsten verfälscht greifbar werden, da der LI theoretisch zu diesem Zeitpunkt den höchsten Wert aufweist. Wenn der LI nach der Gleichung von Thomas und Hofmann (54) entsprechend der Angabe der Linie der maximalen Löslichkeit bei Hegardt und Dam (21) berechnet wird, ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit den klinischen, insbesondere röntgenologischen Ergebnissen. Dies ist bei vielen Patienten nicht der Fall, wenn die Korrektur nach Carey und Small (5) (6) angewandt wird. Bei 6 Patienten, die ihre Steine total oder partiell aufgelöst hatten, blieb der LI nach Carey und Small über 1 und bei einer Patientin, die ihre Steine vollständig aufgelöst hatte, betrug er nach 3 Monaten Therapie sogar 1,620.

Die Korrektur nach Carey und Small, die insbesondere die Konzentration der Gesamtlipide in Rechnung stellt, ergibt wesent-

liche Unterschiede zur Gleichung nach Hegardt und Dam bei Konzentrationen der Gesamtlipide unter 2 g/100 ml. In der Gallenblase liegen die Konzentrationen weit über 2 g/100 ml. Die durch Duodenalsondierung gewonnene Galle kann jedoch in unvorhersehbarer Weise verdünnt sein durch Magen-, Dünndarm- und Pankreassekret, sagt also nichts aus über die in der Blasengalle aktuell vorhandenen Konzentrationen. Eine Korrektur, die im Wesentlichen einen Konzentrationsbereich der Gesamtlipide berücksichtigt, wie er in der Blasengalle selbst nicht vorkommt, scheint so nicht unbedingt erforderlich zu sein (57) (60).

Insgesamt zeigte der LI nach dreimonatiger Therapie mit UDC folgendes Bild:

	vor Therapie	nach 3 Monaten
Gruppe I	1,206 $\pm$ 0,293	0,932 $\pm$ 0,219
5 mg/kg KG		n.s.
Gruppe II	1,264 $\pm$ 0,335	0,756 $\pm$ 0,251
10 mg/kg KG		p< 0,001
Gruppe III	1,359 $\pm$ 0,231	0,791 $\pm$ 0,351
15 mg/kg KG		p< 0,025

Vor Therapie wurde bei 3 Patienten ein LI unter 1 bestimmt. Einer dieser Patienten stieg unter einer UDC-Dosis von 5 mg/kg KG von 0,836 auf 1,165 an, ein wesentlicher Auflösungserfolg konnte nicht erreicht werden. Die beiden anderen zeigten jeweils unter 10 mg/kg KG UDC eine weitere Senkung des LI (von 0,912 auf 0,516 bzw. von 0,888 auf 0,878; Auflösungserfolg 57 % bzw. 31 %).

Ein Patient zeigte unter 15 mg/kg KG UDC ein Ansteigen des LI von 1,361 auf 1,461 und keinerlei Auflösungserfolg, obwohl sonst gute Voraussetzungen vorlagen.

Eine weitere Patientin senkte den LI unter 10 mg/kg KG nur von 1,786 auf 1,376; ein Auflösungserfolg trat nicht ein.

Ein Mißerfolg der CDC-Therapie bei üblicher Dosierung ist bei Übergewichtigen Patienten beschrieben worden (26) (32).

Einige dieser Patienten konnten durch Höherdosierung ihren LI doch unter 1 senken (26).

Wenn aber Therapieresistenz vorliegt bei Normal- oder Untergewicht, dann muß erwogen werden, ob das Medikament bei einzelnen Patienten einfach deshalb versagt, weil sein normaler Wirkungsmechanismus nicht zum Tragen kommen kann. Maton und Dowling (31) fanden Hinweise dafür, daß

bei einzelnen Patienten die HMG-CoA-Reduktase nicht oder nicht in ausreichendem Maße supprimierbar war. Zur Klärung dieser Frage sind sicher weitere Untersuchungen nötig.

Im Übrigen bleibt - wie bei jeder Langzeittherapie - bei der medikamentösen Gallensteinauflösung immer das schwierige Problem der Kooperation zwischen Arzt und Patient. Eine sichere Kontrolle der regelmäßigen Medikamenteneinnahme durch den Patienten wird in den meisten Fällen nicht möglich sein.

Es ist darüberhinaus sicher damit zu rechnen, daß der lithogene Index als einfache Maßzahl nur eine unscharfe Aussage über die äußerst komplexen Vorgänge zuläßt, die im Zusammenhang mit dem Ausfällen und Auflösen von Cholesterol in der Galle anzunehmen sind. Zirkadiane Schwankungen im Grad der Cholesterolsättigung der Galle wurden schon erwähnt (24) (34). Über die Geschwindigkeit der Vorgänge, die in der Phase der Untersättigung bzw. Übersättigung ablaufen, ist wenig bekannt (6). Zwischen den Bereichen der Übersättigung und Untersättigung mit Cholesterol ist als Übergang eine "Meso-phase" anzunehmen, in der Cholesterol "metastabil" in Form flüssiger Kristalle vorliegt (25). So kann auch bei einem LI über 1 noch eine Lösungskapazität vorhanden sein. Es ist jedoch nicht bekannt und im Einzelfall

nicht vorherzusagen, bis zu welchem Ausmaß der LI größer als 1 werden kann und trotzdem noch eine Gallensteinauflösung langsam weitergeht.

Trotz dieser Einschränkung bleibt jedoch der LI derzeit der genaueste Parameter, um den Therapieerfolg der Gabe von UDC wenigstens bezüglich des Grades der Cholesterolsättigung der Galle zu überprüfen.

4.5. Röntgenkontrolle des Auflösungserfolgs

In dieser Studie zeigte sich bei 56 % der Patienten ein totaler (18,5 %) oder partieller (37,5 %) Auflösungserfolg.

Bezüglich der drei Dosierungsgruppen fanden sich bei der röntgenologischen Kontrolle der Konkrementgrößen keine wesentlichen Unterschiede. Dies hängt wohl mit den relativ kleinen Patientenzahlen zusammen. Um die Frage der ausreichenden Dosierung zu beantworten, wird daher besser das Verhalten des LI herangezogen.

Wie bei früheren Studien mit CDC wird deutlich, daß der Auflösungserfolg stark von der Größe des einzelnen Konkrements (und damit vom Verhältnis Volumen/Oberfläche) abhängt. Zusätzlich wichtig ist das Verhältnis der Gallenblasengröße zur Gesamtheit der in ihr vorhandenen Konkremente.

Scheidet man bei dieser Studie alle Patienten mit einer Steingröße von über 2 cm Ø, sowie alle Patienten, deren Konkreme mehr als 1/3 der Gallenblasenfläche einnahmen, aus, dann geht die Auflösungsrate an 75 % heran - was freilich bei der relativ kleinen Patientenzahl nicht überbewertet werden darf.

Die hier gesehenen Auflösungserfolge entsprechen im Wesentlichen den Auflösungsquoten bisher mitgeteilter Untersuchungen mit UDC. Es ist nicht sicher, ob in diesem Punkt ein wesentlicher Fortschritt gegenüber der CDC-Behandlung zu erzielen sein wird.

In dieser Studie fand sich eine Häufung der Fälle, in denen vor Therapie röntgenologisch kein Calcium in den Konkrementen zu sehen war, im Verlauf der Therapie bei den folgenden Röntgenkontrollen dann jedoch röntgendichte Strukturen, d.h. Calcium nachweisbar war. Von den insgesamt 7 Patienten dieser Gruppe konnte bei 4 Patienten ein partieller Auflösungserfolg (zw. 36 % und 87 %) erreicht werden, eine weitere Fortführung der Therapie erschien jedoch durch das Sichtbarwerden calciumhaltiger Strukturen nicht sinnvoll. Nach Weis et al. (55) kann die Calciumkonzentration bei bestimmter Verteilung im Gallenstein 10 % betragen, ohne röntgenologisch einen Spontanschatten zu geben. Es ist verständlich, daß bei zunehmendem Herauslösen von Cholesterol im Verlauf der medikamentösen Therapie dieser

Schwellenwert überschritten und so bereits im Gallenstein eingelagertes Calcium "demaskiert" wird. Andererseits muß mindestens theoretisch die Möglichkeit erwogen werden, daß sich die Löslichkeitsverhältnisse unter UDC in der Galle so verändern, daß sich Calcium am Stein ablagern könnte. Jedenfalls liegt hier ein bisher nicht gelöstes Problem der Indikationsstellung zur medikamentösen Steinauflösung: es muß damit gerechnet werden, daß sich erst im Verlauf der Therapie ein Sachverhalt herausstellt, der eigentlich eine Kontraindikation zur Einleitung der Therapie bedeutet.

4.6. Dosierung von UDC

UDC in einer Dosierung von 5 mg/kg KG senkte den LI nur knapp unter 1 und nicht signifikant, bei einer Dosierung von 10 mg/kg KG oder mehr wurde sicher der therapeutische Bereich, d.i. eine ausreichende Untersättigung der Galle erreicht. Zwischen den Dosierungen von 10 mg/kg KG und 15 mg/kg KG kann ein wesentlicher Unterschied im Verhalten des LI nicht gefunden werden.

Es ist bekannt, daß UDC bereits in relativ niedriger Dosierung zu einer ausreichenden Senkung des LI führen kann. Nakagawa et al. (33) sahen bereits bei einer Dosierung zwischen 2,8 und 4,1 mg/kg KG eine Senkung des LI von $1,17 \pm 0,36$ auf $0,55 \pm 0,08$. Maton et al. (30) konnten mit 5 mg/kg KG bei 7 von 9 Patienten den LI unter 1 senken. Salen et al. (40) sahen unter 250 mg UDC/Tag zwar eine Auflösungsrate von 30 %, der Mittelwert des LI fiel jedoch von 2,0 nur auf 1,2, d.h. es wurde nicht in allen Fällen eine untersättigte Galle erreicht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen also, daß bei über 90 % aller Patienten mit einer Dosierung von mindestens 10 mg UDC/kg KG eine Senkung des LI in den therapeutischen Bereich erzielt werden kann. Wenn auch bei einzelnen Patienten mit erheblich niedriger Dosierung eine ausreichende Senkung des LI und ein therapeutischer Erfolg möglich erscheint, so wird bei der UDC-Therapie in praxi die Bestimmung des LI im Einzelfall nicht möglich sein.

Es sollte daher eine Dosierung gewählt werden, die mit größter Wahrscheinlichkeit effektiv ist.

Ebenso wie bei anderen Untersuchungen mit UDC zeigt sich also, daß durchschnittlich nur $\frac{2}{3}$ der Dosis erforderlich ist, die bei der Therapie mit CDC gewählt werden muß.

Der Wirkungsmechanismus der UDC scheint grundsätzlich dem der CDC zu entsprechen. Auch unter UDC-Therapie wurden signifikant erniedrigte Aktivitätsspiegel der hepatischen HMG-CoA-Reduktase gefunden (15) (30) (40). Zur Erklärung dieses Sachverhalts werden mehrere Möglichkeiten diskutiert:

- a) Die Supprimierung der HMG-CoA-Reduktase durch UDC ist effektiver, es liegt also hier eine Stereospezifität der Enzymantwort vor (15).
- b) Von der verabreichten UDC-Dosis steht relativ mehr für die therapeutische Wirkung zur Verfügung, weil die Umwandlung zur Lithocholsäure durch bakterielle Dehydroxylasen in wesentlich geringerem Umfang erfolgt (15).
- c) Zusätzlich ergaben sich Hinweise für eine Steigerung der Sekretionsrate der Phospholipide nach UDC-Gabe (4). Hier sind freilich noch weitere Untersuchungen nötig.

5. Zusammenfassung

27 Patienten wurden über 12 Monate mit Ursodesoxycholsäure zur Auflösung ihrer Gallensteine behandelt, und zwar in einer Dosierung von 5 mg/kg KG (6 Patienten), 10 mg/kg KG (11 Patienten) und 15 mg/kg KG (10 Patienten).

Insgesamt wurde eine Auflösungsrate (totale und partielle Auflösung) von 56 % erzielt. Bei Ausscheidung der Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen (Steingröße über 2 cm $\emptyset$, Konkrementfläche über $\frac{1}{3}$ der Gallenblasenfläche) kann diese Auflösungsrate 75 % erreicht.

In einer Dosierung von mindestens 10 mg/kg KG wird der lithogene Index in über 90 % der Fälle sicher in den therapeutischen Bereich gesenkt.

UDC wird außerordentlich gut vertragen, Nebenwirkungen treten praktisch nicht auf. Damit scheint UDC effektiver und sicherer zu sein im Vergleich zur CDC.

Die allgemeinen Probleme der medikamentösen Auflösung von Cholesterolgallensteinen betreffen auch die UDC-Therapie: die Probleme der Indikationsstellung - ungelöst bisher die Frage der Unterscheidung von Pigment- und Cholesterolsteinen sowie die Frage der Erkennung von Calciumeinlagerungen unter 10 % im Cholesterolstein - und die

Probleme der Patientenkooperation bei einer Langzeittherapie. Die Frage der Rezidivprophylaxe wird sich bei weiterer Anwendung dieser Therapieform immer dringender stellen.

Insbesondere die Einführung der UDC in die medikamentöse Therapie der Cholesterolgallensteine hat diese Therapieform in den Stand gesetzt, eine wichtige Alternative zur chirurgischen Therapie anzubieten, sodaß auch operationsunfähige und operationsunwillige Patienten causal behandelt werden können.

- (1) Admirand W.H., D.M.Small, The Physico-chemical Basis of Cholesterol Gallstone Formation in Man
J.Clin.Invest. 47:1043 (1968)
- (2) Allan R.N., J.L.Thistle, A.F.Hofmann et al. Lithocholate metabolism during cheno-therapy for gallstone Dissolution I.Serum levels of sulphated and unsulphated lithocholates
Gut 17:405-412 (1976)
- (3) Begemann F., H.Brunner, W.Caspary, W.Erb et al. Hinweise für die Auflösung von Cholesteringallensteinen mit Chenodesoxycholsäure
Deutsche Med.Wschr. 101:1131-1133 (1976)
- (4) Bergmann K.v., M.Gutsfeld, K.Schulze-Hagen et al. Effects of Ursodeoxycholic Acid on Biliary Lipid Secretion in Patients with Radiolucent Gallstones
in:Biological Effects of Bile Acids, ed.G. Paumgartner,A.Stiehl,W.Gerok, MTP Press Lancaster, p.61-66 (1979)
- (5) Carey M.C., D.M.Small
The Physical Chemistry of Cholesterol
J.Clin.Invest. 61:998-1026 (1978)

- (6) Carey M.C., G.Ko , The Importance of Total Lipid Concentration in Determining Cholesterol Solubility in Bile and the Development of Critical Tables for Calculating "Percent Cholesterol Saturation" with a Correction Factor for Ursodeoxycholate-rich Bile
in: Biological Effects of Bile Acids, ed.G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, MTP Press Lancaster, p.299-308 (1979)

- (7) Caspary W.F., K. Meyne, Comparative Effects of Urso- and Chenodeoxycholic Acid on Colonic and Small Intestinal Function in Rats
in: Biological Effects of Bile Acid, ed.G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, MTP Press Lancaster, 233-240 (1979)

- (7a) Chadwick V.S., T.M. Cox, T.S. Gaginella, G.L. Carlson et al. Biological Effects of Bile Acids in the Colon: Clinical Application of Structure Activity Studies
in: Biological Effects of Bile Acids, ed.G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, MTP Press Lancaster, 241-242 (1979)

- (8) Coyne M.J., J. Marks, L.J. Schoefield, Mechanism of Cholesterol Gallstone Formation
Clin. in Gastroenterol. 6:129-139 (1977)

- (9) Danziger R.G., A.F. Hofmann et al.
Dissolution of Cholesterol Gallstones by
Chenodeoxycholic Acid
N.Engl.J.Med. 286:1-8 (1972)

- (10) Dittel K.K., E.Kraft, W.Trömer, Der heutige
Stand der Gallenchirurgie
Z.Allgemeinmed. 54:206-221 (1978)

- (11) Dowling R.H., J.H.Iser, G.M.Murphy et al.
The Guy's Experience with Chenotherapy
for Gallstone Dissolution
in: Liver and Bile, ed.L.Bianchi, W.Gerok,
K.Sickinger, MTP Press Lancaster, 281-296 (1977)

- (12) Dyrszka H., G.Salen, F.G.Zaki et al.
Hepatic Toxicity in the Rhesus Monkey
treated with Chenodeoxycholic Acid for
6 Months
Gastroenterology 70:93-104 (1976)

- (13) Enderlin N., Statistische Erhebungen über
das Gallensteinleiden
Schweiz.Med.Wschr. 88:855-858 (1958)

- (14) Fedorowski T., G.Salen, A.Colalillo et al.
Metabolism of Ursodeoxycholic Acid in
Man
Gastroenterology 73:1131-1137 (1977)

- (15) Fedorowski T., G. Salen, F. G. Zaki et al.
Comparative Effects of Ursodeoxycholic
Acid and Chenodeoxycholic Acid in the
Rhesus monkey
Gastroenterology 74:75-81 (1978)

- (16) Fischer C. D., N. S. Cooper, M. A. Rothschild,
E. H. Mosbach, Effect of Dietary Cheno-
deoxycholic Acid and Lithocholic Acid
in the Rabbit
Dig. Dis. 19:877-886 (1974)

- (17) Forell M. M., P. Lehnert, Gallenwege und
exokrines Pankreas
in: Klinische Pathophysiologie, hg. W.
Siegenthaler, 4. Aufl. Thieme Stuttgart (1979)

- (18) Fromm H., M. Holz-Slomczyk, H. Zobl et al.
Studies of Liver Function and Structure in
Patients with Gallstones before and during
Treatment with Chenodeoxycholic Acid
Acta Hepato-Gastroenterologica 22:359-369 (1975)

- (19) Fromm H., H. C. Erbler, A. Eschler, F. W. Schmidt
Veränderungen des Gallensäurenstoffwechsels
unter der Behandlung mit Chenodesoxychol-
säure
Klin. Wschr. 54:1125-1131 (1976)

- (20) Hafter E., Praktische Gastroenterologie
Thieme Stuttgart, 5. Aufl. 1973 S. 378

- (21) Hegardt F.G., H. Dam, The Solubility of
Cholesterol in Aqueous Solution of
Bile Salt and Lecithin
Z.f. Ernährungswissenschaften 10:223-233 (1971)
- (22) Hofmann A.F., The Enterohepatic Circula-
tion of Bile Acids in Man
Clin. in Gastroenterol. 6:3-24 (1977)
- (23) Hofmann A.F., Chenodeoxycholic Acid and
Gallstone Dissolution. A bibliography...
MTP Press Lancaster (1978)
- (24) Holzbach R.T., M. Marsh, M. Olazewski, K. Holan
Cholesterol Solubility in Bile
J. Clin. Invest. 52:1467-1479 (1973)
- (25) Holzbach R.T., K. R. Holan, Biliary Cholesterol
Supersaturation, Metastability and Micro-
nucleation
in: Gallstones, ed. M. M. Fisher, C. A. Goresky,
E. A. Shafer, S. M. Strasberg, Plenum Press
New York and London, p. 151-167 (1979)
- (26) Iser J. H., P. N. Maton, G. M. Murphy, R. H. Dowling
Resistance to chenodeoxycholic acid (CDCA)
treatment in obese patients with gallstones
British Medical Journal 1:1509 (1978)
- (27) Leuschner U., M. Leuschner, Cholelitholyse
oder Cholezystektomie ?
Deutsche Med. Wschr. 104:629-634 (1979)

- (28) Leuschner U., M. Schneider, L. Korte
Der Einfluß von Chenodesoxycholsäure und
Ursodesoxycholsäure auf die Leberstruk-
tur der Ratte
Z.f.Gastroenterologie 17:244-256 (1979)
- (29) Makino I., K. Shinozaki, K. Yoshino, S. Nakagawa
Dissolution of Cholesterol Gallstones by
Ursodeoxycholic Acid
Japan.Gastroenterol. 76:690-702 (1975)
- (30) Maton P.N., G.M. Murphy, R.A. Dowling
Ursodeoxycholic Acid Treatment of Gall-
stones
Lancet 8052:1297-1301 (1977)
- (31) Maton P.M., R.H. Dowling
Hepatic Cholesterol Synthesis in Choleli-
thiasis: Role of HMGCoA Reductase in
Response to and Resistance to Medical
Therapy
in: Biological Effects of Bile Acids, ed. G.
Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, MTP Press
Lancaster, 91-98 (1979)
- (32) Mok H.Y.I., J. Course, S.M. Grundy
Failure of chenodeoxycholic acid (CDCA) to
reverse bile saturation in obese patients
on weight maintenance
Gastroenterology 72:1104 (1977) (Abstr.)

- (33) Nakagawa N., I. Makino, T. Ishizaki, I. Dohi
Dissolution of Cholesterol Gallstones
by Ursodeoxycholic Acid
Lancet 8034:367-369 (1977)

- (34) Northfield T.C., A.F. Hofmann
Biliary lipid output during three meals
and an overnight fasting
Gut 16:1-17 (1975)

- (35) Okumura M., K. Tanikawa, Y. Chuman et al.
Clinical Studies on Dissolution of
Gallstones using Ursodeoxycholic Acid
Gastroenterologica Japonica 12:469-476 (1977)

- (36) Pearlman B.J., J.W. Marks, G.G. Bonorris,
L.J. Schoenfield, Gallstone Dissolution
- A Progress Report
Clin. in Gastroenterol. 8:123-140 (1979)

- (37) Redinger R.R., D.M. Small, Bile composition,
bile salt metabolism and Gallstones
Arch. Intern. Med. 130:618-630 (1972)

- (38) Salen G., G.S. Tint, B. Eliav, N. Deering, E.H.
Mosbach, Increased Formation of Urso-
deoxycholic Acid in Patients Treated
with Chenodeoxycholic Acid
J. Clin. Invest. 53:612-621 (1974)

- (39) Salen G., G. Nicolau, S. Shefer, E. H. Mosbach,
Hepatic Cholesterol Metabolism in
Patients with Gallstones
Gastroenterology 69:676-684 (1975)

- (40) Salen G., A. Colalillo, D. Verga et al.
Effect of High and Low Doses of Urso-
deoxycholic Acid on Gallstone Disso-
lution
Gastroenterology 78:1412-1418 (1980)

- (41) Sarva R. P., H. Fromm, S. Farivar et al.
Comparison of the Effects Between Urso-
deoxycholic and Chenodeoxycholic Acids
on Liver function and Structure and on
Bile Acid Composition on the Rhesus
Monkey
Gastroenterology 79:629-636 (1980)

- (42) Schmidt H. D., M. Rothmund, Cholezystektomie
oder medikamentöse Steinauflösung - chi-
rurgischer Standpunkt
Deutsche Med. Wschr. 104:606-607 (1979)

- (43) Schoenfield L. J., M. J. Coyne, G. g. Bonorris et al.
Chenodeoxycholic Acid for Dissolution of
Cholesterol Gallstones
in: Liver and Bile, ed. L. Bianchi, W. Gerok,
K. Sicking, MTP Press Lancaster, 297-308 (1977)

- (44) Schreiber H. W., V. Schumpelick, H. Bartelheimer
Die Cholezystektomie
Med. Welt 27:95-100 (1976)

- (45) Schwarz H.P., K.v.Bergmann, G.Paumgartner
A simple method for the estimation of
bile acids in serum
Clin.chem.Acta 50:197-204 (1974)

- (46) Small D.M., Cholelithiasis, part I, patho-
genesis of cholesterol Gallstone disease
in: Gastroenterology, Vol.III,3.Ed.,ed.H.L.
Bockus, Saunders, Philadelphia (1976)

- (47) Sperry W.M., M.Webb, A revision of the
Schoenheimer-Sperry method for cholesterol
determination
J.Biol.Chem. 187:97-102 (1950)

- (48) Sugata F., Retrospektive Studies on Gall-
stone Dissolution
Japan.Gastroenterol. 71:75-80 (1974)

- (49) Sutor D.J., The Composition of Gallstones
in: Gallstones, ed.MM.Fisher, C.A.Goresky,
E.A.Shafer, S.M.Strasberg, Plenum Press
New York and London, p.19-29 (1979)

- (50) Stiehl A., R.Raedsch, B.Kommerell
Increased Sulfation of Lithocholate in
Patients with Cholesterol Gallstones
during Chenodeoxycholate Treatment
Digestion 12:105-110 (1975)

- (51) Stiehl A., E. Ast, P. Czygan, W. Fröhling,
B. Kommerell, Zur Ursache erhöhter
Serumtransaminasen nach Behandlung von
Patienten mit Chenodesoxycholsäure
Inn. Med. 3:75-80 (1976)
- (52) Stiehl A., P. Czygan, B. Kommerell, H. J. Weis,
K. H. Holtermüller, Ursodeoxycholic Acid
versus Chenodeoxycholic Acid: Comparison
of their effects on bile acid and bile
lipid composition in patients with cho-
lesterol gallstones
Gastroenterology 75:1016-1020 (1978)
- (53) Thistle J. L., A. F. Hofmann, P. Y. Yu, B. Ott
Effect of Varying Doses of Chenodeoxy-
cholic Acid on Bile Lipid and Biliary
Bile Acid Composition in Gallstone
Patients
Am. J. Digest. Disease 22:1-6 (1977)
- (54) Thomas P. J., A. F. Hofmann, A simple calcu-
lation of the lithogenic index...
Gastroenterology 65:698-700 (1973)
- (55) Weis H. J., A. Grünert, G. F. Förster, M.
Rothmud, K. W. Roes, Die chemische Zusam-
mensetzung röntgenologisch nicht schat-
tengebender Gallensteine
Verh. dt. Ges. Inn. Med. 81:1313-1315 (1975)
- (56) Weis H. J., Cholezystektomie oder medi-
kamentöse Gallensteinauflösung ?
Deutsche Med. Wschr. 104:603-605 (1979)

- (57) Weis H.J., K.H. Holtermüller, P. Gilsdorf
Gallstone Dissolution with Chenodeoxy-
cholic Acid
Klin. Wschr. 58:313-320 (1980)

- (58) Weis H.J., Indikationen zur medikamen-
tösen Gallensteinauflösung
Fortschr. d. Med. 98:1231-1239 (1980)

- (59) Wenckert A., B. Robertson, The natural
course of gallstone disease
Gastroenterology 50:376-381 (1966)

- (60) Williams G., N. Tenida, P. N. Maton et al.
The biliary cholesterol saturation in-
dex in ursodeoxycholic acid-rich bile:
is the Carey correction necessary when
predicting gallstone dissolution ?
5th International Symposium on Bile
Acids, Cortina d'Ampezzo, p.56 (1979)

- (61) Wolpers C., Spontanauflösung von Gal-
lensteinen
Deutsche Med. Wschr. 93:2525-2532 (1968)

- (62) Wolpers C., Auswahl der Gallensteinträger
zur Litholyse
Leber Magen Darm 6:43-46 (1976)

Lebenslauf

Hansjörg Konrad Wurm

geboren am 9. September 1940 in München

Eltern: Johannes Wurm, Diakon und

Rosl Wurm, geb. Rauter

verheiratet mit Ursula Wurm, geb. Stätter,

2 Kinder

1946-1950 Volksschule in Mönchsdeggen und
Rummelsberg

1950-1959 Maximiliansgymnasium in München
1959 Abitur

1959-1964 Studium der Theologie in Erlangen,
Berlin, Tübingen

1964 Theologische Aufnahmeprüfung der
Bayerischen Landeskirche

1964-1968 Vikar in Nürnberg, Rosenheim und
Bad Tölz

1967 Theologische Anstellungsprüfung

1968-1973 Studium der Medizin an der Univer-
sität München

1973 Ärztliche Prüfung

1.2.1974- Medizinalassistent am Kreiskranken-
2.2.1975 haus Kaufbeuren-Waal

3.2.1975 Approbation

3.2.- Assistenzarzt der inneren Abteilung
31.8.1975 des Kreiskrankenhauses Kaufbeuren-Waal

1.9.1975- Assistenzarzt der II.Medizinischen Klinik
30.6.1980 des Allgemeinen Krankenhauses Bamberg

seit 1.7. 2. Oberarzt der II.Medizinischen Klinik
1980 des Allgemeinen Krankenhauses Bamberg

